

DE 43 25 465 A1

19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

[German

Patent

Office]

12

Patent

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:

Application

A 61 K

10 DE 43 25 465

31/485

AI

21 Application number: P 43

25 465.9

22 Filing date: 29. 7. 93

43 Application date: 2. 2.

95

DE 43 25 465 A1

71 Applicant:

Zenz, Michael, Prof. Dr. Med., 44797 Bochum, DE;

Jurna Ilmar, Prof. Dr. Med., 66424 Homburg, DE

74 Agent:

Zenz, J., Dipl. Ing., 45133 Essen; Helber F., Dipl. Ing.,

64673 Zwingenberg; Hosbach, H., Dipl. Ing., 45133 Essen;

Läufer, M., Dipl. Chem. Dr. rer. nat., Patent Attorneys,

30173 Hannover

72 Inventor:

as Applicant

54 Oral pharmaceutical preparation for pain therapy

57 The preparation for oral administration contains an opioid and an opioid antagonist, whereby the opioid is

## DE 43 25 465 A1

subject to delayed release after administration, but the opioid antagonist has lower or no delayed release properties. It is hereby possible to eliminate the side effects of the opioid, particularly constipation, so the analgesic effect of the opioid is reduced. The preparation is particularly suitable for long-term therapy.

### DESCRIPTION

The invention relates to an oral pharmaceutical preparation for pain therapy which contains an opioid and an opioid antagonist.

There is a long-standing need to reduce or completely eliminate the significant side effects of strong analgesics while minimally impairing their analgesic effect.

In particular, the opioids, which have long been known as good analgesics, are accompanied by such serious side effects especially in long-term therapy, that they sometimes have to be discontinued in order not to compromise overall therapeutic success. As has been subsequently demonstrated, the risk of dependence can be disregarded; and respiratory depression also occurs very rarely. But the constipation provoked by opioids, particularly morphines, can be so serious that opioid therapy cannot be continued.

Attempts have therefore been made to specifically reduce the opiate side effects.

US-PS 4 769 372 discloses that opioids with an opioid antagonist, preferably naloxone, can be orally administered together, i.e. concomitantly, or given in a combination preparation. This enabled the constipating effect of orally administered opioids to be significantly decreased without a noticeable reduction in the analgesic effect. However it

## DE 43 25 465 A1

was not possible to eliminate the constipation experienced by patients even after clinical adjustments. It was only possible to optimise the relationship between the constipating effect and the analgesic effect, with both being reduced but the constipation being reduced to a greater extent. A particular disadvantage is that the constipation remains too serious when very high opioid doses are administered, as is required during long-term pain therapy, and therapy is adversely affected, if not impaired.

US-PS 4 457 933 also discloses that naloxone can be administered concomitantly and in combination with strong analgesic substances such as oxycodone, propoxyphene and pentazocine, but this is with the specific goal of reducing the potential for opioid misuse during oral or parenteral administration, without aiming to prevent constipation.

The object of the present invention however is to more effectively reduce constipation as a side effect in opioid pain therapy than hitherto without impairing the analgesic effect. At the same time, simple and safe use of the preparations is assured which is not too onerous for patients even at high opioid doses in long-term therapy.

The present invention for an oral pharmaceutical preparation of the above mentioned type achieves this object by having the opioid present in a delayed release preparation and the opioid antagonist present in a preparation from which it is released without any delay.

It was surprisingly discovered that the early release of the opioid antagonist combined with the delayed release of the opioid in targeted delivery over a longer period resulted in the incidence of constipation not only being significantly reduced, but being practically preventable from the outset. Both the delayed release of the opioid and

## DE 43 25 465 A1

the smaller or lack of delayed release of the opioid antagonist together contribute to the effect which is the object of the invention.

According to the invention the opioid antagonist is absorbed in the upper section of the intestine, while the opioid can reach the lower section of the intestine due to its delayed release, is then absorbed in all sections of the intestine and is transported to the brain in the blood stream. By means of the invention, appropriate administration of the preparation over time enables both the opioid and the antagonist to be maintained at a suitable level at their corresponding sites of action, with constipation being prevented or eliminated and with no impairment of analgesic effect.

Another advantage of the invention is that the dosing of opioid and antagonist does not have to be determined by adjusting doses in hospital, as was sometimes necessary with existing combinations, but can be achieved through the sustained release properties. The invention is particularly advantageous for long-term pain therapy when it is necessary to administer very high doses due to the course of the disease, e.g. for tumour patients at a late stage and/or the onset of tolerance for the opioid. In such cases a partial decrease of constipation, achievable using known substances, is not possible since slight constipation maintained over a long time can result in the same end result as severe constipation, i.e. complete intestinal obstruction.

A final advantage is the use of a safe administration method, so long-term pain patients no longer need to be seen in a hospital setting. With concomitant or regular administration of several individual preparations this would not be possible.

## DE 43 25 465 A1

It has been shown to be particularly advantageous if the ratio of opioid antagonist to the opioid contained in a therapeutically effective quantity has a ratio of naloxone to morphine or the pharmacodynamic equivalent thereof that is less than or equal to 20 : 1.

The development of the invention envisages that the antagonist is higher dosed than the opioid, preferably in a ratio expressed as above between 15 : 1 and 1 : 1, with a particularly preferred ratio of around 10 : 1.

The opioid can preferably be morphine or methadone. The invention is not limited to these substances however, but other opioids can also be used. In particular instead of morphine or methadone, analogues that essentially have the same therapeutic action may be used, such as derivatives or salts. Naloxone is the preferred opioid antagonist. Other antagonists can be used however, particularly if they have no or only slight antagonistic effect towards analgesia when administered orally.

The sustained release component within the preparation can be a combination of the opioid active ingredient with suitable release retarding excipients, for example obtained by mixing and pressing the excipient or excipients together with the opioid. A suitable formulation for this type of preparation is described in DE-PS 22 24 534. Other sustained release excipients can be used.

The preparation for delaying the release of the opioid antagonist can be formulated so the retarding excipients and/or their concentration are selected so retardation of the antagonist is lower than that of the opioid. The two different sustained release components can then, for example, be granulated and mixed to form a powder, pressed together in a two layer tablet, or encapsulated separately.

## DE 43 25 465 A1

It is also possible to micro-encapsulate the opioid with diluents and excipients, such as lactose, talc or maize starch, and partial microencapsulation of the antagonist is also possible.

Further advantageous embodiments of the invention are described in the sub-claims.

The following examples illustrate the invention in more detail:

### Example 1

#### Morphine/Naloxone

Cetyl alcohol	150 parts by weight
Hydroxyethyl cellulose	50 parts by weight
Morphine	20 parts by weight
Naloxone hydrochloride	400 parts by weight

A sustained release morphine preparation is made according to the method described in DE-PS 22 24 534.

For this purpose cetyl alcohol is melted in a water bath and finely granulated through a sieve. Freshly granulated hydrated hydroxyethyl cellulose is also prepared by hydrating 50 parts by weight hydroxyethyl cellulose with 2 to 3 parts by volume of water per weight part and then granulated. The morphine is either mixed in with the alcohol or the hydroxyethyl cellulose or divided between the two components. The two granulates containing the morphine are dried and then mixed with the naloxone hydrochloride.

This mixture can be administered as a powder, pressed to tablets together with tableting excipients or filled into capsules.

## DE 43 25 465 A1

Instead of the alcohol and hydroxyethyl cellulose mixture, other retarding excipients can be used. For example the opioid could be adsorbed onto an adsorbent inside the preparation such as cholestyramine resin. The use of different retarding substances results in different release profiles, but they can be adjusted or balanced by appropriate variation of the proportions.

### Example 2

#### Morphine/Naloxone

Retarding excipients, i.e. cetyl alcohol and  
30 parts by weight  
hydroxyethyl cellulose in a ratio of 3 : 1,  
prepared as in Example 1 and granulated

Lactose	35 parts by weight
Talc	10 parts by weight
Morphine	20 parts by weight
Tabletting excipients: talc and	to 100 parts by
magnesium stearate	weight

The granulate mixture of retarding excipients is mixed with the morphine, diluents and excipients, dried and pressed to form 100 mg tablets.

Naloxone hydrochloride	200 parts by weight
Lactose	95 parts by weight
Magnesium stearate	5 parts by weight

The naloxone is mixed with the excipients and pressed as a second layer onto a 300 mg sustained release morphine tablet. Two layer tablets of 400 mg are obtained.

## DE 43 25 465 A1

### Example 3

#### Morphine/Naloxone

Retarding excipients	60 by weight
Morphine	20 parts by weight
Naloxone hydrochloride	120 parts by weight

The morphine is made into a granulate mixture with retarding excipients as in Example 1 or 2. the naloxone is micro-encapsulated using known methods with gelatine. The granulate and the micro-encapsulated naloxone are filled into capsules in the above ratios.

### Example 4

#### Dihydrocodeine/Naloxone

Retarding excipients	90 parts by weight
Dihydrocodeine	15 parts by weight
Lactose	50 parts by weight
Maize starch	20 parts by weight
Naloxone hydrochloride	225 parts by weight

Retarding excipients are intimately mixed with the dihydrocodeine and granulated in the usual way. The granulate is dried, mixed with the diluents and naloxone, and filled into capsules. The dihydrocodeine dose can be varied according to capsule size.

### Example 5

#### Oxycodone/Naloxone

Retarding excipients	100 parts by weight
Oxycodone	100 parts by weight
Naloxone hydrochloride	100 parts by weight



## DE 43 25 465 A1

Lactose	65 parts by weight
Talc	40 parts by weight
Magnesium stearate	to 400 parts by weight

The oxycodone is prepared in the usual way with the retarding excipients, and the granulate is dried. The naloxone is intimately mixed with the diluents and magnesium stearate. This mixture is mixed with the granulate and tabletted. The mixture can also be filled into capsules or processed into film tablets.

### Example 6

#### Propoxyphene/Naloxone

Retarding excipients	100 parts by weight
Propoxyphene	10 parts by weight
Naloxone hydrochloride	120 parts by weight
Lactose	to 300 parts by weight

The propoxyphene is prepared in the usual way with 70 parts retarding excipients and the naloxone with 30 parts retarding excipients, and the mixture granulated. The granulates are mixed with lactose and filled into capsules.

### Example 7

#### Pentazocine/Nalmefene

Retarding excipients	80 parts by weight
Pentazocine	100 parts by weight
Nalmefene	100 parts by weight
Lactose	40 parts by weight
Talc	20 parts by weight

## DE 43 25 465 A1

The pentazocine is prepared with the retarding excipients as in the above examples and granulated, mixed with nalmeferene and the excipients and filled into capsules or pressed with tableting excipients into tablets.

### Example 8

Morphine/Naloxone granulate for high doses

Retarding excipients	30 parts by weight
Morphine	10 parts by weight
Naloxone	100 parts by weight

10 parts cetyl alcohol are melted and finely granulated. The morphine is mixed with the granulated melt. The mixture is blended with 20 parts by weight hydroxyethyl cellulose, which has been hydrated with 2 to 3 parts by volume of water and freshly granulated. The granulate mixture is dried, mixed with the naloxone and processed to a coarse granulate with added aqueous starch solution in the usual way.

### Example 9

Morphine/Naloxone syrup

A quantity of adsorbent saturated with morphine (e. g. a resin such as cholestyramine resin or suitable silica gel or Sasil) holding 1 g morphine is removed and mixed together with 5 to 15 g naloxone hydrochloride and made up to 100 ml syrup. If necessary the mixture is emulsified by adding an emulsifying agent.

## DE 43 25 465 A1

### PATENT CLAIMS

1. An oral pharmaceutical preparation for pain therapy which contains an opioid and an opioid antagonist, **characterised in that** the opioid is present in a sustained release preparation and the opioid antagonist is present in a preparation from which it is released with little or no delay.
2. Preparation according to claim 1, characterised in that the opioid antagonist is present in a ratio to the opioid, corresponding to a ratio of naloxone to morphine or the pharmacodynamic equivalent, of less than or equal to 20 : 1.
3. Preparation according to claim 2, characterised in that the specified ratio of antagonist to opiate lies between 15 : 1 and 1 : 1 and is preferably about 10 : 1.
4. Preparation according to one of the claims 1 to 3, characterised in that the opioid is morphine or methadone, or analogues with the same therapeutic action.
5. Preparation according to claim 4, characterised in that the opioid is morphine in a dose between 20 and 5000 mg.
6. Preparation according to one of the claims 1 to 5, characterised in that the opioid antagonist is naloxone, or an analogue with the same therapeutic action.
7. Preparation according to one of the claims 1 to 6, characterised in that the delayed release of opioid achieved by the preparation is over ca. 5 to 24 hours.

**DE 43 25 465 A1**

8. Preparation according to one of the claims 1 to 7, characterised in that the preparation for sustained release contains a combination of the opioid active ingredient with suitable retarding excipients, for example obtained by mixing and pressing together the opioid with the excipient or excipients.
9. Preparation according to claim 8, characterised in that the sustained release preparation also contains a combination of opioid antagonist with suitable retarding excipients, whereby the retarding excipients and/or their concentration is selected so the delayed release of the antagonist is less than that of the opioid.
10. Preparation according to one of the claims 1 to 7, characterised in that the sustained release preparation consists of a microencapsulation of the opioid together with any diluents and excipients and part microencapsulation of the antagonist with any diluents and excipients.
11. Preparation according to one of the claims 1 to 10, characterised in that the preparation is made in a dosage form suitable for sustained release oral administration, such as tablets, capsules, powder, syrup or drops.



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 25 465 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/485**

②① Aktenzeichen: P 43 25 465.9  
②② Anmeldetag: 29. 7. 93  
④③ Offenlegungstag: 2. 2. 95

DE 43 25 465 A 1

⑦① Anmelder:

Zenz, Michael, Prof. Dr.med., 44797 Bochum, DE;  
Jurna, Ilmar, Prof. Dr.med., 66424 Homburg, DE

⑦④ Vertreter:

Zenz, J., Dipl.-Ing., 45133 Essen; Helber, F.,  
Dipl.-Ing., 64873 Zwingenberg; Hosbach, H.,  
Dipl.-Ing., 45133 Essen; Läufer, M., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 30173 Hannover

⑦② Erfinder:

gleich Anmelder

⑤④ Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie

⑤⑦ Das Präparat für die orale Applikation enthält ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten, wobei das Opioid bei Verabreichung retardiert freigesetzt wird, der Opioid-Antagonist jedoch mit geringerer oder keiner Retardierung. Hierdurch gelingt es, die Nebenwirkungen des Opioids, insbesondere die Obstipation, aufzuheben, so daß die analgetische Wirkung des Opioids gemindert würde. Das Präparat eignet sich in besonderem Maße für die Langzeittherapie.

DE 43 25 465 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11. 94 408 065/237

7/33

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält.

Es ist ein lange bestehendes Bedürfnis, die beträchtlichen Nebenwirkungen starker Schmerzmittel möglichst ohne Beeinträchtigung der analgetischen Wirkung mindern oder ganz aufheben zu können.

Insbesondere die seit langem als sehr gute Schmerzmittel bekannten Opioide sind vor allem bei der Langzeittherapie mit so schweren Nebenwirkungen verbunden, daß sie z. T. abgesetzt werden müssen, um den Therapieerfolg nicht insgesamt zu gefährden. Hierbei ist, wie mittlerweile gezeigt werden konnte, die Suchtgefahr zu vernachlässigen; eine Atemdepression tritt ebenfalls extrem selten auf. Die durch Opioide, vor allem durch Morphine, hervorgerufene Obstipation kann aber so gravierend sein, daß sie eine Fortsetzung der Opioid-Therapie unmöglich macht.

Es ist daher bereits versucht worden, die Opiat-Nebenwirkungen spezifisch abzumindern.

Aus der US-PS 4 769 372 ist es bekannt Opioide mit einem Opioid-Antagonisten, vorzugsweise Naloxon, gemeinsam, d. h. gleichzeitig, oral zu verabreichen oder in einem Kombinationspräparat zu geben. Hierdurch konnte die obstipierende Wirkung oral gegebener Opioide bereits signifikant abgeschwächt werden, ohne daß eine Minderung der analgetischen Wirkung bemerkt wurde. Eine Aufhebung der Obstipation war jedoch auch bei genauer klinischer Einstellung der Patienten nicht möglich. Es konnte lediglich das Verhältnis, in dem die obstipierende Wirkung und die analgetische Wirkung jeweils verringert wurden, zugunsten der Obstipationsverminderung optimiert werden. Nachteilig ist vor allem, daß die noch verbleibende Obstipation bei Gabe von sehr hohen Opioiddosen, wie sie z. B. gerade bei Langzeit-Schmerzpatienten notwendig werden, zu stark ist und die Therapie behindert, wenn nicht gefährdet.

Auch aus der US-PS 4 457 933 ist es bekannt, Naloxon gleichzeitig und in Kombination mit starken analgetischen Mitteln, wie Oxycodon, Propoxyphene und Pentazocin zu geben, allerdings dort konkret mit dem Ziel, das Mißbrauchpotential des Opioids bei oraler oder parenteraler Gabe zu verringern, ohne daß auf eine Hemmung der Obstipation abgezielt würde.

Aufgabe der Erfindung ist es demgegenüber, die Obstipation als Nebenwirkung in der Schmerztherapie mit Opioiden noch wirkungsvoller als bisher möglich zu verringern ohne die analgetische Wirkung zu beeinträchtigen. Gleichzeitig soll eine einfache und sichere Anwendung des Präparats gewährleistet sein, die den Patienten auch bei hoher Opioid-Dosierung in der Langzeittherapie nicht belastet.

Diese Aufgabe wird bei einem oralen pharmazeutischen Präparat der eingangs genannten Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß die so bewirkte frühzeitige Freisetzung des Opioid-Antagonisten verbunden mit der durch die Retardierung des Opioids erzielten, über längere Zeit andauernden Zuführung des Opioids, das Auftreten einer Obstipation nicht nur signifikant verringern, sondern praktisch von vorn herein verhindern kann. Sowohl die Retardierung des Opioids als auch die geringere bzw. Nicht-Retardierung des Opioid-Antagonisten tragen daher gemeinsam zu dem erfindungsgemäßen Effekt bei.

Gemäß der Erfindung wird der Opioid-Antagonist in oberen Darmabschnitten resorbiert, während das Opioid durch die Retardierung bis in tiefere Darmabschnitte gelangen kann, in allen Abschnitten resorbiert und über den Blutkreislauf zum Gehirn transportiert wird. Durch die Erfindung können sowohl das Opioid als auch der Antagonist bei geeigneter zeitlich verteilter Gabe des Präparats am jeweiligen Wirkort auf einem bestimmten Spiegel gehalten werden, so daß die Obstipation ohne Beeinträchtigung der Analgesie verhindert bzw. beseitigt wird.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung liegt darin, daß die jeweiligen Dosierungen von Opioid und Antagonist nicht gesondert durch Einstellen des Patienten im Krankenhaus festgestellt werden müssen, wie das bei den bekannten Kombinationen zum Teil notwendig war, sondern sich durch das Retardierungsverhältnis ergeben.

Besondere Vorteile hat die Erfindung für die Schmerz-Langzeittherapie, wenn aufgrund eines bestimmten Krankheitsverlaufs, z. B. bei Tumorpatienten im Spätstadium, und/oder eintretender Gewöhnung an das Opioid sehr hohe Dosen gegeben werden müssen. In solchen Fällen genügt eine teilweise Herabsetzung der Obstipation, wie sie mit bisher bekannten Mitteln möglich war, nicht mehr, weil eine leichte Obstipation über lange Zeit anhaltend zum selben Endergebnis wie die starke Obstipation, einem kompletten Darmverschluß, führen kann.

Schließlich ist auch ein Vorteil in der sicheren Anwendung zu sehen, so daß der Langzeit-Schmerzpatient nicht an ein Krankenhaus gebunden ist. Bei einer gleichzeitigen oder zeitlich abgestimmten Gabe mehrerer einzelner Präparate wäre dies nicht gegeben.

Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, wenn das Verhältnis von dem Opioid-Antagonisten zu dem in einer therapeutisch wirksamen Menge vorliegenden Opioid einem Verhältnis von Naloxon zu Morphin oder der pharmakodynamisch entsprechenden Äquivalente von kleiner gleich 20 : 1 entspricht.

In Weiterbildung der Erfindung ist dabei vorgesehen, daß der Antagonist höher dosiert ist als das Opioid, vorzugsweise in einem wie vorstehend sich berechnenden Verhältnis zwischen 15 : 1 und 1 : 1, besonders bevorzugt etwa um 10 : 1.

Das Opioid kann vorzugsweise Morphin oder Methadon sein. Die Erfindung beschränkt sich jedoch nicht auf diese Vertreter, sondern es können auch andere Opioide eingesetzt werden. Insbesondere können statt Morphin oder Methadon auch therapeutisch im wesentlichen gleichwirkende Analoge, wie Derivate oder Salze eingesetzt werden. Als Opioid-Antagonist ist Naloxon bevorzugt. Es können aber auch andere Antagonisten verwendet werden, insbesondere, wenn sie bei oraler Gabe keine oder nur geringe antagonistische Wirkung hinsichtlich der Analgesie aufweisen.

Die Zubereitung für die Retardierung innerhalb des Präparats kann eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthalten. Eine geeignete Formulierung für eine solche Zubereitung ist in der DE-PS 22 24 534 beschrieben. Es können auch andere Retardierungshilfsstoffe eingesetzt werden.

Die Zubereitung kann zur Retardierung des Opioid-Antagonisten eine entsprechende Formulierung enthalten, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids. Die beiden verschieden retardierten Komponenten können dann beispielsweise granuliert und zu einem Pulver vermischt, in einer gegebenenfalls zweischichtigen Tablette miteinander verpreßt, oder getrennt verkapselt werden.

Auch eine Mikroverkapselung des Opioids mit gegebenenfalls vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen, wie z. B. Lactose, Talk oder Maisstärke, und eine höchstens teilweise Mikroverkapselung des Antagonisten ist möglich.

Weitere vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind noch in den Unteransprüchen gekennzeichnet. Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Beispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1

##### Morphin/Naloxon

Cetylalkohol	150 Gew.-Teile	20
Hydroxyäthylzellulose	50 Gew.-Teile	
Morphin	20 Gew.-Teile	
Naloxon-Hydrochlorid	400 Gew.-Teile	

Nach dem in der DE-PS 22 24 534 beschriebenen Verfahren wird eine Morphin-Retard-Zubereitung hergestellt. Hierzu wird der Cetylalkohol im Wasserbad geschmolzen und fein durch ein Sieb granuliert. Ferner wird eine frische granuliert hydratisierte Hydroxyäthylzellulose zubereitet, indem 50 Gew.-Teile Hydroxyäthylzellulose mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser pro Gew.-Teil hydratisiert und anschließend granuliert werden. Das Morphin wird entweder in den Alkohol oder in die Hydroxyäthylzellulose oder verteilt auf diese Komponenten miteingearbeitet. Die beiden Granulate, die eingebunden das Morphin enthalten, werden getrocknet und anschließend mit dem Naloxonhydrochlorid vermischt.

Diese Mischung kann als Pulver verabreicht, zusammen mit Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden.

Statt der Alkohol-Hydroxyäthylzellulose-Mischung können auch andere Retardierungs-Hilfsstoffe verwendet werden. Beispielsweise könnte das Opioid innerhalb der Zubereitung auch an einem Adsorptionsmittel, wie Cholestyraminharz adsorbiert sein. Bei Verwendung verschiedener Retardierungsmittel ergeben sich unterschiedliche Retardierungszeiten, die jedoch durch Variation der Mengenverhältnisse jeweils eingestellt bzw. ausgeglichen werden können.

#### Beispiel 2

##### Morphin/Naloxon

Retardierungshilfsstoffe, nämlich Cetylalkohol und Hydroxyäthylzellulose im Verhältnis 3 : 1, wie in Beispiel 1 zubereitet und granuliert	30 Gew.-Teile	45
Lactose	35 Gew.-Teile	
Talk	10 Gew.-Teile	
Morphin	20 Gew.-Teile	50
Tablettier-Hilfsstoffe, nämlich Talk und Magnesiumstearat	ad 100 Gew.-Teile	

Die Granulatmischung der Retardierungshilfsstoffe wird mit dem Morphin, den Verdünnungsmitteln und Hilfsstoffen vermischt, getrocknet und zu Tabletten a 100 mg verpreßt.

Naloxon-Hydrochlorid	200 Gew.-Teile	
Lactose	95 Gew.-Teile	
Magnesiumstearat	5 Gew.-Teile	60

Das Naloxon wird mit den Hilfsstoffen vermischt und in zweiter Schicht a 300 mg je Tablette auf die Morphin-Retardtabletten aufgepreßt. Es werden Zweischichttabletten zu 400 mg erhalten.

## Beispiel 3

## Morphin/Naloxon

5	Retardierungshilfsstoffe	60 Gew.-Teile
	Morphin	20 Gew.-Teile
	Naloxon-Hydrochlorid	120 Gew.-Teile

10 Das Morphin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in Beispiel 1 oder 2 zu einer Granulatmischung verarbeitet. Das Naloxon wird in bekannter Weise mit Gelatine mikroverkapselt. Das Granulat und das mikroverkapselte Naloxon werden in dem obengenannten Verhältnis in Kapseln abgefüllt.

## Beispiel 4

## Dihydrocodein/Naloxon

	Retardierungshilfsstoffe	90 Gew.-Teile
	Dihydrocodein	15 Gew.-Teile
20	Lactose	50 Gew.-Teile
	Maisstärke	20 Gew.-Teile
	Naloxon-Hydrochlorid	225 Gew.-Teile

25 Die Retardierungshilfsstoffe werden mit dem Dihydrocodein innig gemischt und in üblicher Weise granuliert. Das Granulat wird getrocknet, mit den Verdünnungsmitteln und dem Naloxon gemischt und in Kapseln abgefüllt. Die Dihydrocodeindosis kann über die Kapselgröße variiert werden.

## Beispiel 5

## Oxycodon/Naloxon

	Retardierungshilfsstoffe	100 Gew.-Teile
	Oxycodon	100 Gew.-Teile
35	Naloxon-Hydrochlorid	100 Gew.-Teile
	Lactose	65 Gew.-Teile
	Talk	40 Gew.-Teile
	Magnesiumstearat	ad 400 Gew.-Teile

40 Das Oxycodon wird mit den Retardierungshilfsstoffen in üblicher Weise zubereitet und das Granulat getrocknet. Das Naloxon wird mit den Verdünnungsmitteln und dem Magnesiumstearat innig vermischt. Diese Mischung wird mit dem Granulat vermischt und tablettiert. Die Mischung kann auch in Kapseln gefüllt oder zu Filmtabletten verarbeitet werden.

## Beispiel 6

## Propoxyphen/Naloxon

50	Retardierungshilfsstoffe	100 Gew.-Teile
	Propoxyphen	10 Gew.-Teile
	Naloxon-Hydrochlorid	120 Gew.-Teile
	Lactose	ad 300 Gew.-Teile

55 Das Propoxyphen wird mit 70 Teilen der Retardierungshilfsstoffe und das Naloxon mit 30 Teilen der Retardierungshilfsstoffe in üblicher Weise zubereitet und granuliert. Die Granulate werden mit der Lactose vermischt und in Kapseln gefüllt.

60

65



## Beispiel 7

## Pentazocin/Nalmefen

Retardierungshilfsstoffe	80 Gew.-Teile	5
Pentazocin	100 Gew.-Teile	
Nalmefen	100 Gew.-Teile	
Lactose	40 Gew.-Teile	
Talk	20 Gew.-Teile	10

Das Pentazocin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in den vorstehenden Beispielen zubereitet und granuliert, mit Nalmefen und den Hilfsstoffen vermischt und in Kapseln abgefüllt oder unter Zugabe von Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt.

## Beispiel 8

## Morphin/Naloxon Granulat für hohe Dosen

Retardierungshilfsstoffe	30 Gew.-Teile	20
Morphin	10 Gew.-Teile	
Naloxon	100 Gew.-Teile	

10 Teile Cetylalkohol werden geschmolzen und fein granuliert. Das Morphin wird mit der granulierten Schmelze gemischt. Die Mischung wird mit 20 Gew.-Teilen Hydroxyäthylzellulose, die mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser hydratisiert und frisch granuliert wurde, vermengt. Die Granulatmischung wird getrocknet, mit dem Naloxon vermischt und mit Hilfe von wäßriger Stärkelösung in üblicher Weise zu einem groben Granulat verarbeitet.

## Beispiel 9

## Morphin/Naloxon Sirup

Von einem mit Morphin gesättigten Adsorbens (z. B. einem Harz, wie Cholestyraminharz, oder funktionalisiertem Silicagel oder Sasil) wird eine 1 g Morphin enthaltende Menge abgenommen und gemeinsam mit 5 bis 15 g Naloxon-Hydrochlorid mit einem Sirup ad 100 ml vermischt. Falls notwendig, wird das Gemisch unter Zusatz eines Emulgators emulgiert.

## Patentansprüche

1. Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Opioid-Antagonist in einem Verhältnis zum Opioid vorliegt, das einem Verhältnis von Naloxon zu Morphin oder der pharmakodynamisch entsprechenden Äquivalente von kleiner gleich 20 : 1 entspricht.
3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Verhältnis von Antagonist zu Opiat zwischen 15 : 1 und 1 : 1 liegt und vorzugsweise etwa gleich 10 : 1 ist.
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid Morphin oder Methadon ist, oder ein therapeutisch gleichwirkendes Analoges hiervon.
5. Präparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid Morphin in einer Dosis zwischen 20 und 5000 mg ist.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Opioid-Antagonist Naloxon ist, oder ein therapeutisch gleichwirkendes Analoges hiervon.
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die durch die Zubereitung erzielte Opioid-Retardierung über ca. 5 bis 24 Std. verläuft.
8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthält.
9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung zusätzlich eine Kombination des Opioid-Antagonisten mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen enthält, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids.
10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung in einer Mikroverkapselung des Opioids mit ggf. vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen

und einer höchstens teilweisen Mikroverkapselung des Antagonisten mit ggf. vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen besteht.

11. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat in einer für die orale Retard-Anwendung geeigneten Darreichungsform, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Retard-Sirup oder -Tropfen konfektioniert ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65